

Komplette oder partielle Remission erzielen



Integration neuer Therapien beim Multiplen Myelom

Besser therapier-, aber (noch) nicht heilbar, das gilt auch für das Multiple Myelom. Vorrangige Frage ist derzeit, wie die neuen Substanzen wie Bortezomib und Lenalidomid, mit denen verbesserte Therapieergebnisse erzielbar sind, in den klinischen Alltag integriert und weiter optimiert werden können. Es gilt, die beste Sequenz zu finden und das Nebenwirkungsmanagement zu verbessern, so die Diskussion am DGHO-Kongress in Basel. Das Potenzial der neuen Medikamente gegen das Multiple Myelom ist noch lange nicht ausgereizt.

Die Diagnose „Multiples Myelom“ (MM) ist heute mit einer deutlich besseren Prognose assoziiert als noch vor zehn oder gar vor 150 Jahren, als man lediglich Rhabarber und Orangenschalen empfahl. Dr. med. Hans Salwender, Onkologe an der Asklepios Klinik Hamburg, fasste am DGHO-Kongress in Basel zusammen, nach welchen Kriterien er die neuen Optionen bereits einsetzt.

Die Substanz Bortezomib (Velcade®), ein Hemmstoff von Proteasomen, und die Wirkstoffe Thalidomid und Lenalidomid, die die Immunantwort beeinflussen, können mit den schon länger eingesetzten Therapien (Melphalan-basiert, autologe Stammzelltransplantation ASCT) kombiniert oder in Sequenz verabreicht zu einer deutlichen Verbesserung in zahlreichen Endpunkten in klinischen Studien führen. Die Wirksamkeit überzeugt, den unerwünschten Ereignissen, vor allem der Polyneuropathie PNP, wird aber doch mehr Aufmerksamkeit zu widmen sein, wie PD Dr. med. Martin Kropff aus Müns-ter ausführte.

Destruktion vermeiden

Ziele der Therapie des MM sind heute die komplette oder partielle Remission, der Remissionserhalt, die Vermeidung von Komplikationen sowie der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen. „Es geht nicht nur darum, das mediane Überleben weiter

zu verlängern, sondern im Einzelfall bestmöglich Knochen-Destruktionen zu vermeiden“, betonte Dr. Salwender. Gängige Therapieempfehlungen für ältere MM-Patienten umfassen in der Erstbehandlung heute bereits mehrere Therapieoptionen:

- ▶ Hochdosis-Melphalan und autologe Stammzelltransplantation
- ▶ Melphalan/Prednisolon/Thalidomid, MPT
- ▶ Velcade/Melphalan/Prednisolon, VMP
- ▶ (Melphalan/Prednisolon/Revlimid, MPR-R)*
- ▶ (Revlimid/Dexamethason, Rd)*

Im Zeitalter der „neuen“ und „neuen neuen“ Substanzen werden diese bestehenden Optionen in Studien ergänzt, neue Kombinationen untersucht und damit verbessert. Die Frage der Sequenzen in der Therapie und die Entscheidung, was wann zum Einsatz kommen sollte, sei nun vorrangig, so die Experten. Aus der Fülle von Möglichkeiten in der Induktionsstherapie das individuell Beste für einen bestimmten Patienten zu finden, werde immer komplexer. Man könne nicht einfach anhand der bislang vorliegenden Studien rein mathematisch gemittelt vorgehen, führte Dr. Salwender aus.

In der klinischen Praxis sind verstärkt individuelle Faktoren des Patienten entscheidend. „Die Fragen, was will der Patient, was sind seine vorrangigen Ziele und Wünsche, welche Komorbiditäten sind vorhanden, finden im Alltag ebenso Berücksichtigung, wie Zytogenetik und Remissionsdruck“, betonte er. Am letzten ASH-Kongress wurde ein statistisch mathematisches Modell vorgestellt, in das diese Parameter alle eingehen [1]. Es zeigte sich, dass eine first line MPV (Melphalan/Prednisolon + Bortezomib) die höchste komplette Remissionsrate CR (33%) aufweisen konnte, gefolgt von MP + Lenalidomid (17%), MP + Thalidomid (10%) und MP (3%).

Raus aus dem Bett

Welch unterschiedliche Diskussionen es mit den Patienten geben könne, schilderte Dr. Salwender anhand von zwei Fällen. So wollte ein Mann Ende Zwanzig keine Therapie, die mit Krankenhausaufenthalt und stigmatisierenden Folgen (Haarverlust) verbunden ist, weil er Nachteile in einem Sorgerechtsstreit befürchtete. Ein Ende 70-jähriger sah die Priorität darin, „kurz und knapp“ behandelt zu werden, da er noch eine grosse Reise machen wollte. Hochdosismelphalan und Stammzell-Transplantation sind auch im höheren Lebensalter eine Option, erklärte Dr. Salwender. Wichtig sei, die Patienten während der Prozedur in Bewegung zu halten, zumindest müssen sie noch Bett und Zimmer verlassen. Das Alter alleine ist nicht das ausschlaggebende Kriterium, wie die Ersttherapie erfolgen sollte. Der ältere, biologisch erheblich jüngere Patient erhielt eine Stammzelltransplantation und es geht ihm sehr gut, wie ein von Dr. Salwender gezeigtes Foto zeigte.

Über die Sequenzierung hofft man nun, die Ergebnisse weiter zu verbessern und die möglichen Nebenwirkungen zu senken [3]. „Wird zum Beispiel Bortezomib wöchentlich oder subcutan verabreicht, so ist die Effektivität nahezu gleich wie bei der Zulassungsstudie, aber die Rate an Polyneuropathien ist dramatisch geringer“, zeigte Dr. Salwender

TAB. 1 Sequenzen in der Therapie des Multiplen Myeloms in Zeiten neuer Substanzen	
Induktion	Konventionelle Chemotherapie? Vel/Dex, VTD, PAD, VCD, CTD, TAD, VRD „Neue Substanzen“ Bortezomib, Thalidomid, Lenalidomid
Autologe Blutstammzelltransplantation ASCT	Single? Tandem?
Konsolidierung	VTD, VRD?
Erhaltungstherapie	Bortezomib, Thalidomid, Revlimid?
Rezidivbehandlung	„Neue Substanzen“, „Neue neue Substanzen“, Kombinationen (Experimentelle Substanzen Vorinostat, Carfilzomib, Elotuzumab, Pomalidomid)

nach: Dr. Salwender

die Daten. Die Überlebensdaten seien gleich, auch bei höherem Lebensalter [4]. Liegt allerdings bereits eine Niereninsuffizienz vor bei einem jüngeren Patienten, so würde Dr. Salwender Bortezomib zweimal pro Woche i.v. geben, um den Effekt rascher zu erreichen. „Der Überlebensvorteil für Bortezomib ist eindeutig und signifikant belegt.“

Mit dem Ziel, die Therapieergebnisse für ältere Myelompatienten, die nicht transplantiert werden können, weiter zu verbessern, wurden inzwischen auch intensiviertere Behandlungsansätze getestet [2]. Die Studienteilnehmer erhielten z.B. entweder die 4-Substanzen-Therapie VMPT (Bortezomib, Melphalan, Prednison, Thalidomid) zur Induktion, gefolgt von einer VT-Erhaltungstherapie, oder VMP zur Induktion ohne nachfolgende Erhaltungstherapie. Im Studienverlauf wurde die Bortezomib-Dosierung in beiden Studienarmen von der zuvor zweimal wöchentlichen Gabe reduziert auf eine einmal wöchentliche Gabe bei einem auf fünf Wochen verlängerten Zyklus. Der intensivierte Therapieansatz VMPT-VT erwies sich hinsichtlich der Rate an kompletten Remissionen, der Ansprechraten und des progressionsfreien Überlebens gegenüber dem VMP-Regime als überlegen. Allerdings war das VMPT-VT-Regime signifikant toxischer [2]. Eine weitere Therapieintensivierung darüber hinaus mit zusätzlich Thalidomid erwies sich dagegen als sehr toxisch mit nicht gesichertem Überlebensvorteil.

Was tun vor und im Rezidiv?

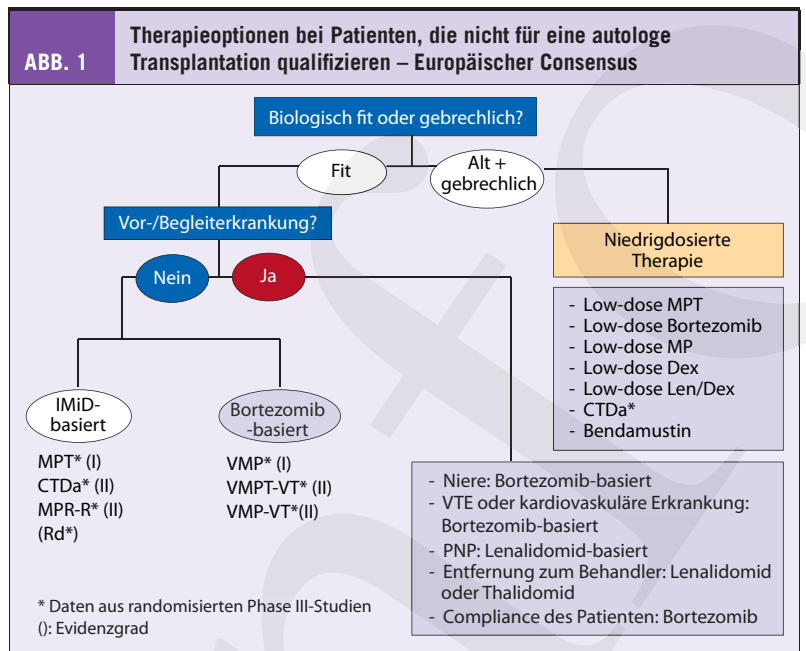
Um ein Rezidiv zu verzögern, wird aktuell eine Erhaltungstherapie mit einer der drei neuen Substanzen diskutiert. Die italienische Arbeitsgruppe GIMENA konnte bei Patienten, die nach autologer Transplantation und kompletter Remission und anschließender Konsolidierungstherapie mit zwei Zyklen Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason VTD bei 64% PCR-negative Befunde erreichen und fragt euphorisch, ob damit nicht bereits ein Schritt in Richtung Heilung gelungen ist [4]. Hohe Remissionsraten und ein verbessertes progressionsfreies Überleben werden auch bei Patienten mit nachteiligen zytogenetischen Abweichungen erzielt [5].

Allgemeine Möglichkeiten beim Rezidiv, vereinfacht zusammengefasst, wie sie aktuell diskutiert werden, sind:

- ▶ Lange Remissionsdauer und gute Verträglichkeit der Vortherapie → Therapie wiederholen
- ▶ Keine „Neue Substanz“ in der Vortherapie → Einsatz neuer Substanzen
- ▶ Langsamer Progress ohne Organkomplikationen → Monotherapie oder 2er-Kombination (Sequentielle Therapie)
- ▶ Schneller Progress oder Organkomplikationen → 3er oder 4er-Kombinationstherapie.

Nebenwirkungsmanagement

Das MM ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, die Therapieentscheidung muss Komorbidität, Lebenserwartung und -qualität sowie die zu erwartenden Toxizitäten einbeziehen. Über die Bemühungen, diese bei den neuen Therapien zu senken, erläuterte Dr. Kropff: „Spätestens ab der zweiten Linie wird das Management der unerwünschten Wirkungen entscheidend.“ Wie wurde die erste Therapie vertragen, bestehen noch residuelle Toxizitäten, wurden mehr als



drei Substanzen eingesetzt, musste die Dosis reduziert oder pausiert werden, kam es zu einer Neuropathie, einer Reaktivierung von Zoster, Hautproblemen, Thromboembolien? Die Antworten sind für die nächsten Entscheidungen wichtig. Fallen diese für den Einsatz einer neuen Substanz, ist die akurate Aufklärung über die Nebenwirkungen dringend erforderlich. „Der Patient muss wissen, was passieren kann und auch, dass die Mehrzahl der Nebenwirkungen reversibel sind, er aber Geduld haben muss“, so Dr. Kropff.

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen von Bortezomib gehören neben Magen- und Darmbeschwerden, einer Thrombozytopenie, Müdigkeit, Fieber und Schüttelfrost, Kopfschmerzen, die periphere Polyneuropathie PNP. Ihre Kontrolle ist oft entscheidend, da bereits eine PNP Grad 2 die Lebensqualität sehr stark einschränken kann. Eine PNP kann auch von Thalidomid ausgelöst werden. Sie beginnt mit Dysästhesien, Taubheit oder Schmerzen der Extremitäten. „Bereits eine Neuropathie Grad 2 mit neuropathischen Schmerzen kann den Patient im Alltag so invalidisieren, dass die Therapie unmittelbar modifiziert werden muss oder gar nicht weiter geführt werden kann“, so Dr. Kropff. Wichtigste Massnahme sei die regelmässige klinische Kontrolle und sofort bei Verdacht mit einer Dosisreduktion oder Pause zu reagieren. Wenn dies berücksichtigt wird, sind zwei Drittel aller Bortezomib-induzierten PNP reversibel [6]. Neben einer Senkung der Bortezomib-Dosis könnte ein Austausch von Thalidomid durch Lenalidomid die Verträglichkeit der intensivierten Therapie verbessern.

„Für mich entscheidend für die Zukunft sind Ergebnisse, die gezeigt haben, dass die subkutane Gabe der intravenösen Gabe in der Sekundärtherapie nicht unterlegen ist [4]. Ebenso wie eine Altersadaptation der Dosierung das Auftreten der PNP verringern kann, wie ganz aktuelle Studien zeigten, ist auch die s.c.-Gabe ein Fortschritt“, fasste Dr. Kropff zusammen.

▶ SMS

*untersuchte, aber noch nicht zugelassene Optionen

Quelle: Symposium „Aktuelles zur Therapie des Multiplen Myeloms und des Non-Hodgkin-Lymphoms“, DGHO-Kongress 2011, Basel

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur:

www.dgho.de/onkopedia/MultiplesMyelom

1. Heeg B et al.: Optimal Treatment Sequencing In Multiple Myeloma: An Exploratory Modeling Approach. Abstract 3046 presented at 52nd ASH, Orlando, FL, December 4-7, 2010.
2. Gay F, Palumbo A :Management of older patients with multiple myeloma. *Blood Rev.* 2011 Mar;25(2):65-73.
3. Palumbo, et al.: Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN) *Blood* 2011 blood-2011-06-358812
4. Moreau P et al., Subcutaneous vs Intravenous Bortezomib in Relapsed MM. ASH 2010, Abstract #312 presented at 52nd ASH, Orlando, FL, December 4-7, 2010.
5. Cavo M et al.: Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010; 376: 10.1016/S0140-6736(10)61424-9
6. Richardson PG, et al.: Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol.* 2009 Mar;144(6):895-903.
7. Terragna et al.: VTD Induktion. ASH 2010 #861